

**Glycerin derivatives and inhibition of blood PAF**

Patent  
Number: ☐ US4731373

Publication  
date: 1988-03-15

Inventor(s): MUELLER KLAUS (CH); BARNER RICHARD (CH); BURRI KASPER (CH); HADVARY PAUL (CH); CASSAL JEAN-MARIE (FR); HIRTH GEORGES (FR)

Applicant(s): HOFFMANN LA ROCHE (US)

Requested  
Patent: ☐ EP0147768, A3, B1

Application  
Number: US19840679734 19841210

Priority  
Number(s): CH19840004498 19840920; CH19830006985 19831230

IPC  
Classification: C07D213/04; C07D277/30; A61K31/44; A61K31/425


EC  
Classification: C07D213/20B2B, C07C117/00B, C07D213/20B2D, C07D213/20B2E, C07D277/22C, C07D521/00B1P3

Equivalents: AU3719684, AU571625, CA1266476, DE3476661D, ☐ DK160818B, DK160818C,  
☐ DK200590, ☐ DK514284, ☐ ES8603374, ☐ ES8701138, ☐ FI82686B,  
☐ FI82686C, ☐ FI844332, HU37112, IL73920, ☐ MC1639, NO165192B, NO165192C,  
NO844635, NZ210633, PH21482, ☐ PT79783

---

**Abstract**

---

Glycerine derivatives of the formula  wherein the residues R1, R2 and R3 have the significance given in the description, and their hydrates, which inhibit blood platelet activating factor (PAF), are described.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

**BEST AVAILABLE COPY**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 84115698.7

(22) Anmeldetag: 18.12.84

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: **C 07 D 213/04**  
**C 07 D 277/22, C 07 C 69/18**  
**C 07 C 69/96, C 07 C 103/167**  
**A 61 K 31/44, A 61 K 31/425**

(30) Priorität: 30.12.83 CH 6985/83  
 20.09.84 CH 4498/84

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
 10.07.85 Patentblatt 85/28

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.  
 Aktiengesellschaft

CH-4002 Basel(CH)

(72) Erfinder: Barner, Richard, Dr.  
 Traubenweg 16  
 CH-4108 Witterswil(CH)

(72) Erfinder: Hadvary, Paul, Dr.  
 Neumattenweg 8  
 CH-4105 Biel-Benken(CH)

(72) Erfinder: Burri, Kaspar, Dr.  
 Im Luchs 3  
 CH-4310 Rheinfelden(CH)

(72) Erfinder: Hirth, Georges  
 7 rue de l'ancre  
 F-68330 Huningue(FR)

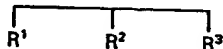
(72) Erfinder: Cassal, Jean-Marie, Dr.  
 4 rue du Markstein  
 F-68100 Mulhouse(FR)

(72) Erfinder: Müller, Klaus, Dr.  
 Grellingerstrasse 5  
 CH-4142 Münchenstein(CH)

(74) Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al,  
 Patentanwälte Dr. Lederer Franz Meyer-Roxlau Reiner F.  
 Lucile-Grahn-Strasse 22  
 D-8000 München 80(DE)

(54) Glycerinderivate.

(67) Die neuen Glycerinderivate der Formel



worin die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in der Beschreibung  
 angegebene Bedeutung haben, und deren Hydrate hemmen  
 den Blutplättchenaktivierungsfaktor (PAF).

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. Aktiengesellschaft, Basel/Schweiz

RAN 4045/1

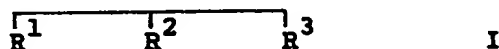
5

10

Glycerinderivate

15 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Glycerinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, neue Zwischenprodukte dazu und Arzneimittel auf der Basis jener Glycerinderivate.

Die erfindungsgemässen Glycerinderivate sind Verbindungen der Formel



25 worin einer der Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  eine Gruppe U der Formel  $\text{OY}^1$  oder  $\text{X}^1\text{-C(O)-(A}^1\text{)}_n\text{-Z}^1$ , ein weiterer eine Gruppe V der Formel  $\text{OY}^2$  oder  $\text{X}^2\text{-C(O)-(A}^2\text{)}_p\text{-Z}^2$ ,

und der verbleibende eine Gruppe W der Formel  $\text{X}^3\text{T-(C}_{2-6}\text{-Alkylen)-}\overset{+}{\text{N}}(\text{Het})\text{Q}^-$  ist, wobei eines von  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  und  $\text{X}^3$  Sauerstoff oder NH ist und die zwei anderen Sauerstoff sind,

30  $\text{Y}^1$   $\text{C}_{10-26}$ -Alkyl oder  $\text{C}_{10-26}$ -Alkenyl,  
 $\text{Y}^2$   $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl,  
 35  $\text{C}_{2-5}$ -Cycloalkenyl, Phenyl, Benzyl oder 2-Tetrahydro-

pyranyl,

$A^1$  und  $A^2$  Sauerstoff oder NH,

n und p die Zahl 1 oder 0,

$Z^1$   $C_{9-25}$ -Alkyl oder  $C_{9-25}$ -Alkenyl,

5  $Z^2$   $C_{1-5}$ -Alkyl,  $C_{2-5}$ -Alkenyl, Phenyl oder, falls  
( $A^2$ )<sub>p</sub> nicht Sauerstoff ist, auch Wasserstoff bedeutet,

T Carbonyl, C(O)O oder C(O)NH oder, falls  $X^3$  Sauerstoff ist, auch Methylen bedeutet,

10  $\overset{+}{N}(\text{Het})$  ein 5- bis 7-gliedriger aromatischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls mit einem zusätzlichen O-, S- oder N-Atom, gegebenenfalls mit ankondensiertem Benzolring und gegebenenfalls monosubstituiert durch  
15 Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, 2-(Hydroxy oder Amino)-äthyl, Carbamoyl oder Ureido, und

$Q^-$  das Anion einer starken organischen oder anorganischen Säure ist,

und deren Hydrate.

20 Die hier verwendeten Ausdrücke "Alkyl" und "Alkenyl" beziehen sich auf geradkettige oder verzweigte, gesättigte bzw. monoungesättigte Reste, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, 2-Propenyl, Butyl, Isobutyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl und Octadecenyl, insbesondere Methyl und  
25 Octadecyl. Beispiele von  $C_{3-6}$ -Cycloalkylresten  $Y^2$  sind Cyclopropyl und Cyclohexyl, von  $C_{5-6}$ -Cycloalkenylresten  $Y^2$  2-Cyclopentenyl und insbesondere 2-Cyclohexenyl.

$C_{2-6}$ -Alkylengruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele davon sind n-Butylen, 2-Methylpropylen und  
30 insbesondere Äthylen und Propylen. Beispiele von heterocyclischen Resten  $\overset{+}{N}(\text{Het})$  sind Oxazolium, Isoxazolium, Pyridazinium, Chinolinium, Isochinolinium und N-Methylimidazolium und insbesondere Pyridinium und Thiazolium.

35 Beispiele für Anionen starker organischer oder anorganischer Säuren sind  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy, Tosyloxy, Campher-10-sulfonyloxy bzw.  $Cl^-$ ,

$\text{Br}^-$ ,  $\text{J}^-$ ,  $\text{ClO}_4^{--}$ ,  $\text{SO}_4^{--}$ ,  $\text{PO}_4^{--}$  und  $\text{NO}_3^-$ .

Die Verbindungen der Formel I können hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge des Herstellungsverfahrens  
5 erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften einer zunächst wasserfreien Verbindung der Formel I auftreten.

Die Verbindungen der Formel I enthalten zumindest ein  
10 asymmetrisches C-Atom und können somit als optisch aktive Enantiomere, als Diastereomere oder als Gemische davon, z.B. als Racemate, vorliegen.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen,  
15 worin  $\text{R}^3$  eine Gruppe W ist.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner diejenigen, worin  $\text{R}^1$  Octadecylcarbamoyloxy,  $\text{R}^2$  Methoxyformamido, Methoxy oder insbesondere Methoxycarbonyloxy  
20 und/oder worin  $\text{R}^3$  4-(1-Pyridiniumchlorid)-n-butyryloxy, 4-(1-Pyridiniumjodid)-n-butyryloxy, 4-(3-Thiazoliumchlorid)-n-butyryloxy oder insbesondere 4-(3-Thiazoliumjodid)-n-butyryloxy ist.

25 Beispiele solcher Verbindungen sind insbesondere

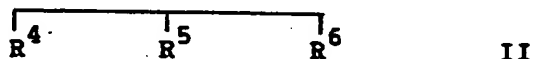
das 3-[3-[[[(R)-2-(Methoxycarbonyloxy)-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumjodid, sowie  
das 3-[3-[[[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumjodid,  
30 das 1-[3-[[[(RS)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridiniumchlorid,  
das 1-[3-[[[(RS)-2-(1-Methoxyformamido-3-(octadecylcarbamoyloxy)propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumchlorid,  
35 das 1-[3-[[[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridiniumjodid,  
das 1-[3-[[[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumjodid.

moyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridiniumchlorid und  
das 3-[3-[[[(RS)-2-Methoxy-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]pro-  
poxy]carbonyl]propyl]thiazoliumchlorid.

- 5 Die Verbindungen der Formel I und ihre Hydrate können  
dadurch hergestellt werden, dass man

a) eine Verbindung der Formel

10

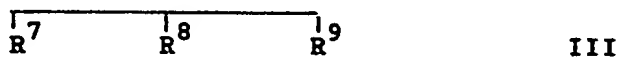


worin die Reste  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  die gleiche Bedeu-  
tung wie die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  bzw.  $\text{R}^3$  haben, wobei  
15 jedoch an Stelle der Gruppe  $\text{N}^+(\text{Het})\text{Q}^-$  eine Abgangs-  
gruppe vorliegt,

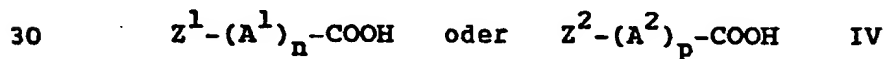
mit einem Amin der Formel  $\text{N}(\text{Het})$  umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel

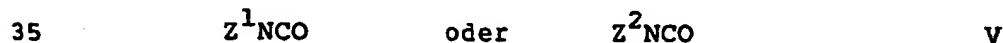
20



worin die Reste  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  und  $\text{R}^9$  die gleiche Bedeu-  
25 tung wie die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  bzw.  $\text{R}^3$  haben, wobei  
jedoch an Stelle einer der Gruppen U und V eine  
Hydroxy- oder eine Aminogruppe vorliegt,  
mit einer Säure der Formel



oder einem reaktiven Derivat davon, oder mit einem Iso-  
cyanat der Formel



oder einem Imidazolid der Formel



5

worin  $\text{Y}^1$ ,  $\text{Y}^2$ ,  $\text{Z}^1$ ,  $\text{Z}^2$ ,  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ , T, N(Het),

$\text{Q}^-$ , n und p die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt.

- 10 Beispiele von in den Verbindungen der Formel II enthaltenen Abgangsgruppen sind Chlor, Brom, Jod, Mesyloxy, Phenylsulfonyloxy und Tosyloxy. Die Reaktion einer Verbindung II mit einem Amin N(Het) kann bei einer Temperatur bis zu Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, zweckmässig  
15 bei etwa 80°C, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, Nitromethan oder einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Toluol oder Benzöl, durchgeführt werden.

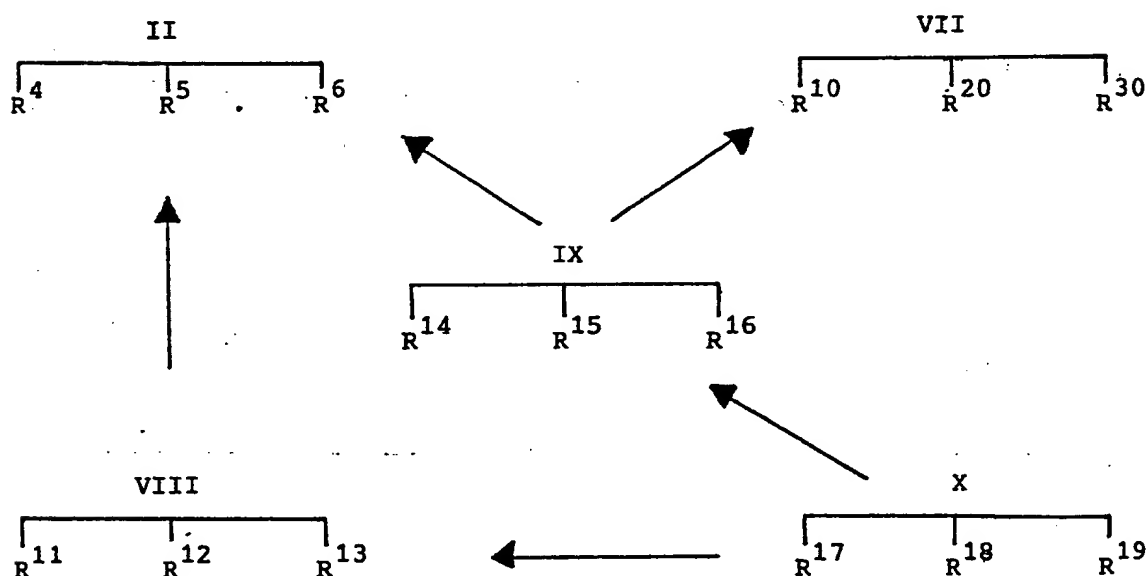
- Beispiele von reaktiven Derivaten der Säuren der Formel  
20 IV sind Säurebromide oder Säurechloride und Anhydride. Die Reaktion einer solchen Säure oder eines ihrer reaktiven Derivate mit einer Verbindung der Formel III kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Ein Säurechlorid oder Säurebromid kann in einem Lösungsmittel in Gegenwart  
25 einer Base bei einer Temperatur von etwa 0 bis 80°C mit der Verbindung III umgesetzt werden. Ein Anhydrid kann in Gegenwart eines Katalysators, wie Dimethylaminopyridin, zweckmässig in einem Lösungsmittel mit der Verbindung III umgesetzt werden. Als Lösungsmittel können halogenierte  
30 Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform oder Dichloräthan, und als Basen organische Basen, wie Triäthylamin, Chinolin oder Pyridin, oder anorganische Basen, wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxyde, -carbonate oder -bicarbonate, z.B.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$  oder  $\text{Ca}_2\text{CO}_3$ , verwendet werden.

35

Die Reaktion einer Verbindung der Formel III mit einem Isocyanat der Formel V oder mit einem entsprechenden Imida-

zolid der Formel VI kann in einem Lösungsmittel, wie Chloroform, Aceton oder Dimethylformamid, bei einer Temperatur zwischen etwa 0 und 100°C, vorzugsweise bei etwa 40-60°C, zweckmässig in Gegenwart eines Katalysators, wie einer  
 5 Lewis-Base, z.B. Triäthylamin oder Diisopropyläthylamin, durchgeführt werden. Die Reaktion kann gegebenenfalls auch ohne Zusatz eines Lösungsmittels durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel II können aus denjenigen  
 10 der Formel VIII oder IX, und die Verbindungen der Formel III aus denjenigen der Formel VII nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:



In den Verbindungen der Formel VII haben die Reste R<sup>10</sup>, R<sup>20</sup> und R<sup>30</sup> die gleiche Bedeutung wie die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>, wobei jedoch an Stelle einer der Gruppen U oder V eine gegebenenfalls geschützte Hydroxy- oder  
 35 Aminogruppe oder eine Azidogruppe vorliegt.



In den Verbindungen der Formel VIII haben die Reste  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  die gleiche Bedeutung wie die Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$ , wobei jedoch an Stelle der Gruppe W eine gegebenenfalls geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe  
5 oder eine Azidogruppe vorliegt.

In den Verbindungen der Formel IX ist einer der Reste  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  und  $R^{16}$  eine gegebenenfalls geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe oder eine Azidogruppe, ein wei-  
10 terer ist eine Gruppe U oder V, und der verbleibende ist eine Gruppe W worin an Stelle von  $N^+(Het)Q^-$  eine Abgangsgruppe vorliegt.

In den Verbindungen der Formel X ist einer der Reste  
15  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  und  $R^{19}$  eine gegebenenfalls geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe oder eine Azidogruppe, ein weiterer ist eine gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppe, und der verbleibende ist eine Gruppe U oder V.

20 Beispiele von geschützten Hydroxy- und Aminogruppen sind Aethergruppen, wie Benzyloxy, Trityloxy oder 2-Tetrahydropyranyloxy, bzw. Succinimid, Phthalimid, Benzyloxy-carbonylamino oder t-Butoxycarbonylamino.

25 Zur Herstellung einer Verbindung der Formel II kann man eine Verbindung der Formel VIII, worin z.B.  $R^{13}$  Hydroxy ist, mit einem Halogenid der Formel  $Hal-T-(C_{2-6}-Alkylen)-R$ , worin R eine Abgangsgruppe, Hal ein Halogenatom ist und T die obige Bedeutung hat, in Gegenwart einer Base, wie  
30 Pyridin, oder mit einem Isocyanat der Formel  $O=C-N-(C_{2-6}-Alkylen)-R$  umsetzen.

Alternativ kann man eine Verbindung der Formel IX, worin z.B.  $R^{14}$  Hydroxy ist, in die entsprechende Verbin-  
35 dung der Formel II, worin  $R^4$  eine Gruppe U oder V ist, überführen, was in der gleichen Weise wie die weiter oben beschriebene Umwandlung einer Verbindung III in eine Ver-

bindung I bewerkstelligt werden kann. Analog kann man eine Verbindung der Formel X, worin z.B.  $R^{17}$  Hydroxy und  $R^{19}$  eine geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe ist, in die entsprechende Verbindung der Formel VIII, worin  $R^{11}$  eine Gruppe U oder V ist, überführen.

Eine in einer Verbindung der Formel VIII enthaltene Azidogruppe oder geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe, z.B.  $R^{13}$ , kann in an sich bekannter Weise in die freie Hydroxy- oder Aminogruppe umgewandelt werden. Eine Benzylgruppe kann durch Hydrogenolyse, z.B. über Palladium, abgespalten werden, eine Tritylgruppe mittels Trifluoressigsäure oder verdünnter Salzsäure, und eine 2-Tetrahydropyranylgruppe mittels verdünnter Salzsäure. Eine Azidogruppe kann mit einem komplexen Hydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, oder mittels  $H_2/Pd-C$  in die Aminogruppe übergeführt werden. Analog kann eine in einer Verbindung der Formel VII, IX oder X enthaltene Azidogruppe oder geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe in die freie Hydroxy- oder Aminogruppe umgewandelt werden. Auf diese Weise wird eine Verbindung der Formel VII, worin z.B.  $R^{10}$  eine geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe ist, in die entsprechende Verbindung der Formel III, worin  $R^7$  Hydroxy ist, übergeführt.

Zur Herstellung einer Verbindung der Formel IX, worin z.B.  $R^{16}$  eine Gruppe W ist, in der eine Abgangsgruppe an Stelle von  $\overset{\uparrow}{N}(\text{Het})Q^-$  vorliegt, kann man die entsprechende Verbindung der Formel X, worin  $R^{19}$  Hydroxy ist, in der gleichen Weise behandeln wie weiter oben für die Ueberführung einer Verbindung VIII in eine solche der Formel II beschrieben.

Die Ueberführung einer Verbindung der Formel IX in eine solche der Formel VII kann in der gleichen Weise bewerkstelligt werden wie die Ueberführung einer Verbindung II in

eine Verbindung I.

Die Verbindungen der Formeln II, III und VII sind neu und als solche Bestandteil der Erfindung.

5

Die Verbindungen der Formel I und ihre Hydrate hemmen den Blutplättchenaktivierungsfaktor (PAF) und können bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, wie Thrombose, Apoplexie, Herzinfarkt, Angina pectoris, Bluthochdruck und durch Allergie verursachtes Bronchialasthma, und ferner als Entzündungshemmer und Antirheumatika verwendet werden.

Die Hemmwirkung auf PAF kann wie folgt nachgewiesen werden:

Plättchenreiches Plasma (PRP) wurde durch Zentrifugation von 1/10 Volumen 90 mM Trinatriumcitrat enthaltendem Kaninchen-Blut hergestellt. Die Aggregation der Blutplättchen wurde bei 37°C unter Rühren mit Hilfe eines Aggregometers gemessen. 2 Minuten nach Zugabe der Testsubstanz zum PRP wurde die Plättchenaggregation durch eine submaximale Dosis von PAF (4 nM) ausgelöst. Der in der nachstehenden Tabelle angegebene  $IC_{50}$ -Wert ( $\mu M$ ) entspricht derjenigen Konzentration der Testsubstanz, die die durch PAF ausgelöste Aggregation der Blutplättchen auf die Hälfte herabsetzt.

Produkt von									
30 Beispiel:	1	3	7a	7b	10	11	12	15	16
$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	1,6	3	2	1,6	3	0,6	2	3	1,5

Produkt von Beispiel:	20b	21a	21b	21d	21e	21f	24	26
IC <sub>50</sub> (µM)	0,25	0,15	0,2	0,2	0,04	0,06	0,15	0,4

5

Wie eingangs erwähnt, sind Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der Formel I oder ein Hydrat davon, ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, weiterhin auch ein Verfahren zur Herstellung derartiger Arzneimittel,

10 welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine oder mehrere Verbindungen der Formel I oder ein Hydrat davon und erwünschtenfalls einen oder mehrere andere therapeutisch wertvolle Stoffe in eine galenische Darreichungsform bringt.

15 Die Arzneimittel können enteral, z.B. oral in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatine-kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, oder rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder als Spray verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral,  
20 z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatine-kapseln kann der Wirkstoff mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipientien  
25 vermischt werden. Als solche Excipientien kann man für Tabletten, Dragées und Hartgelatine-kapseln z.B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, verwenden. Für Weichgelatine-kapseln eignen sich als Excipientien z.B. vegetabile Öle, Wachse, Fette,  
30 halbfeste und flüssige Polyole; je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatine-kapseln überhaupt keine Excipientien erforderlich. Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glukose, für  
35 Injektionslösungen eignen sich z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin und vegetabile Öle, und für Suppositorien eignen sich z.B. natürliche oder gehärtete Öle,

Wachse, Fette und halbflüssige oder flüssige Polyole.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten.

5 mittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten.

10 Die Dosierung des Wirkstoffes kann innerhalb weiterer Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Dosis von etwa 0,1 bis 20 mg/kg, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 4 mg/kg, pro Tag  
15 für den Erwachsenen angemessen sein, wobei aber die soeben angegebene obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte.

20

25

30

35

Beispiel 1A. Herstellung des Ausgangsmaterials

- 5 a) Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 0,16 ml (1,35 mMol) 4-Chlorbuttersäurechlorid in 1 ml Chloroform tropft man eine Lösung von 0,5 g (1,15 mMol) (S)-2-O-Benzyl-1-O-octadecylglycerin und 0,16 ml (1,15 mMol) Triäthylamin in 2 ml Chloroform. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtempera-  
10 tur gerührt, mit 5 ml Chloroform verdünnt und nacheinander mit 5 ml 1N NaOH und 3 x 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird unter Eluieren mit Hexan-Aether (19:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält das (R)-2-O-Benzyl-1-O-(4-  
15 chlorbutyryl)-3-O-octadecylglycerin in Form eines öligen Rückstands.
- b) Eine Lösung von 0,4 g (0,74 mMol) (R)-2-O-Benzyl-1-O-(4-chlorbutyryl)-3-O-octadecylglycerin in 20 ml Eisessig  
20 wird mit 0,120 g Palladiumoxyd und Wasserstoff versetzt. Der Katalysator wird abgenutscht und das Filtrat wird unter vermindertem Druck getrocknet. Man erhält das (R)-1-O-(4-Chlorbutyryl)-3-O-octadecylglycerin vom Schmelzpunkt 48°C.
- 25 c) Eine Lösung von 0,33 g (0,735 mMol) (R)-1-O-(4-Chlorbutyryl)-3-O-octadecylglycerin in 10 ml Dichloräthan wird mit 10 ml (168 mMol) Methylisocyanat bei 80°C versetzt. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand wird unter Eluieren mit Aether an Kieselgel chromatographiert. Man erhält das  
30 (R)-1-O-(4-Chlorbutyryl)-2-O-(methylcarbamoyl)-3-O-octadecylglycerin vom Schmelzpunkt 61-62°C (Zers.).

B. Herstellung des Produktes

- 35 Eine Lösung von 0,2 g (0,395 mMol) (R)-1-O-(4-Chlorbutyryl)-2-O-(methylcarbamoyl)-3-O-octadecylglycerin in 10 ml Pyridin wird während 16 Stunden auf 80°C erhitzt. Die Lösung wird abgedampft und der Rückstand wird durch azeotrope

Destillation mit Toluol behandelt. Der Rückstand wird aus Aether umkristallisiert. Man erhält das 1-[3-[[*(R)*-2-[(Methylcarbamoyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]-propyl]pyridinium-chlorid vom Schmelzpunkt 53-60°C (Zers.).

5

### Beispiel 2

#### A. Herstellung des Ausgangsmaterials

10 a) Eine Lösung von 0,5 g (1,15 mMol) (*S*)-2-O-Benzyl-1-O-octadecylglycerin in 25 ml Dichlormethan wird mit 0,3 ml Pyridin versetzt und auf 0°C abgekühlt. Die Lösung wird mit 0,2 ml (1,99 mMol) Chlorameisensäure-2-bromäthylester ver-  
15 setzt, bei Raumtemperatur gerührt, mit 10 ml Wasser versetzt und mit 1N HCl auf pH 3 angesäuert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird unter Eluieren mit Aether-n-Hexan (1:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält das (*R*)-2-O-Benzyl-1-[(2-bromäthoxy)carbonyl]-3-O-octadecylglycerin in  
20 Form eines Oels.

b) In zu Beispiel 1A.b) analoger Weise wird aus dem (*R*)-2-O-Benzyl-1-[(2-bromäthoxy)carbonyl]-3-O-octadecylglycerin das (*R*)-1-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-3-O-octadecylglycerin vom  
25 Schmelzpunkt 64-65°C (Petroläther) erhalten.

c) Eine Lösung von 0,26 g (0,52 mMol) (*R*)-1-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-3-O-octadecylglycerin in 5 ml Dichlormethan wird mit einer Lösung von 1 ml (10,5 mMol) Acetanhydrid und  
30 0,050 g (0,45 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Chromatographie an Kieselgel unter  
35 Eluieren mit n-Hexan-Aether (1:1) erhält man das (*R*)-2-O-Acetyl-1-O-(2-bromäthoxy)-3-O-octadecylglycerin in Form eines Oels.

B. Herstellung des Produktes

Eine Lösung von 0,37 g (0,688 mMol) (R)-2-O-Acetyl-1-O-(2-bromäthoxy)-3-O-octadecylglycerin in 10 ml Pyridin wird  
5 auf 80°C während 3 Stunden erhitzt. Die Lösung wird abgedampft und der Rückstand wird durch azeotrope Destillation mit Toluol behandelt. Der Rückstand wird aus Aceton-Aether umkristallisiert. Man erhält das 1-[2-[[[(R)-2-O-Acetyl-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]oxyläthyl]pyridinium-bromid  
10 vom Schmelzpunkt 55-60°C (Zers.).

Beispiel 3A. Herstellung des Ausgangsmaterials

15

a) In zu Beispiel 1A.c) analoger Weise wird das (R)-1-O-Octadecyl-3-O-tritylglycerin in das (R)-2-O-(Methylcarbamoyl)-1-O-octadecyl-3-O-tritylglycerin in Form eines Oels übergeführt.

20

b) Eine Lösung von 0,57 g (0,91 mMol) (R)-2-O-(Methylcarbamoyl)-1-O-octadecyl-3-O-tritylglycerin in 15 ml Dichlormethan wird mit 0,5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wird mit Wasser und mit Natriumbicarbonat gewaschen,  
25 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Dichlormethan-n-Hexan umkristallisiert. Man erhält das (S)-2-O-(Methylcarbamoyl)-1-O-octadecylglycerin vom Schmelzpunkt 68-69°C.

30 c) In zu Beispiel 2 A.a) analoger Weise wird das (S)-2-O-(Methylcarbamoyl)-1-O-octadecylglycerin in das (R)-1-O-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-2-O-(methylcarbamoyl)-3-O-octadecylglycerin vom Schmelzpunkt 62-65°C übergeführt.

35 B. Herstellung des Produktes

Eine Lösung von 0,15 g (0,27 mMol) (R)-1-O-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-2-O-(methylcarbamoyl)-3-O-octadecylglycerin



in 5 ml Pyridin wird bei 60°C während 20 Stunden erhitzt. Die Lösung wird abgedampft und der Rückstand wird durch azeotrope Destillation mit Toluol behandelt. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert. Man erhält das 1-[2-[[[(R)-2-[(Methylcarbamoyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]-oxy]äthyl]pyridinium-bromid vom Schmelzpunkt 94°C (Zers.).

#### Beispiel 4

10 In zu Beispiel 3 analoger Weise erhält man unter Verwendung von Thiazol anstatt Pyridin das 3-[2-[[[(R)-2-[(Methylcarbamoyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]-oxy]äthyl]thiazolium-bromid vom Schmelzpunkt 75°C (Zers.).

15

#### Beispiel 5

##### A. Herstellung des Ausgangsmaterials

Eine Lösung von 0,17 g (0,474 mMol) (S)-2-O-Methyl-  
20 1-O-octadecylglycerin in 10 ml Dichloräthan wird mit 1 ml (11,63 mMol) 2-Chloräthylisocyanat versetzt und während 24 Stunden bei 80°C erhitzt. Die Lösung wird abgedampft und der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Nach Eluieren mit Dichlormethan-Aether (9:1) erhält man das  
25 (R)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-O-methyl-3-O-octadecylglycerin in Form eines Oels.

##### B. Herstellung des Produktes

30 Eine Lösung von 0,035 g (0,075 mMol) (R)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-O-methyl-3-O-octadecylglycerin wird mit 5 ml Pyridin versetzt und während 3 Tagen bei 80°C erhitzt. Die Lösung wird abgedampft und der Rückstand wird durch azeotrope Destillation mit Toluol behandelt. Der Rückstand  
35 wird aus Aceton umkristallisiert. Man erhält das 1-[2-[1-[(R)-2-Methoxy-3-(octadecyloxy)propoxy]formamido]äthyl]-pyridinium-chlorid vom Schmelzpunkt 65°C (Zers.).

Beispiel 6A. Herstellung des Ausgangsmaterials

- 5 In zu Beispiel 2A.a) analoger Weise wird das (S)-2-O-Methyl-1-O-octadecylglycerin in das (R)-1-O-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-2-O-methyl-3-O-octadecylglycerin in Form eines Oels übergeführt.

10 B. Herstellung des Produktes

- In zu Beispiel 2B. analoger Weise wird das (R)-1-O-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-2-O-methyl-3-O-octadecylglycerin in das 1-[2-[[[(R)-2-Methoxy-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]oxy]äthyl]pyridinium-bromid vom Schmelzpunkt 53°C (Zers.) übergeführt.

Beispiel 7

- 20 In zu Beispiel 5 bzw. 6 analoger Weise wird ausgehend von dem (RS)-2-O-Methyl-1-O-octadecylcarbamoyl-glycerin

- a) das 1-[2-[1-[(RS)-2-Methoxy-3-(octadecylcarbamoyloxy)propoxy]formamido]äthyl]pyridinium-chlorid, Schmelzpunkt  
25 59-60°C (Aethylacetat) bzw.

- b) das 1-[2-[[[(RS)-2-Methoxy-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]oxy]äthyl]pyridinium-bromid, Schmelzpunkt 85-86°C (Aethylacetat) erhalten.

30

Beispiel 8A. Herstellung des Ausgangsmaterials

- 35 Eine Lösung von 0,3 g (0,745 mMol) (S)-2-O-(Methoxycarbonyl)-1-O-octadecylglycerin in 15 ml Dichloräthan wird mit 2 ml (23,36 mMol) 2-Chloräthylisocyanat versetzt und bei 80°C während 24 Stunden erhitzt. Die Lösung wird

abgedampft und der Rückstand wird aus Aceton-Aether umkristallisiert. Man erhält das (R)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-O-(methoxycarbonyl)-3-O-octadecylglycerin vom Schmelzpunkt 77-78°C.

5

B. Herstellung des Produktes

Eine Lösung von 0,07 g (0,137 mmol) (R)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-O-(methoxycarbonyl)-3-O-octadecylglycerin in 10 ml Pyridin wird bei 80°C während 3 Tagen erhitzt. Die Lösung wird abgedampft und der Rückstand wird aus Aceton-n-Hexan umkristallisiert. Man erhält das 1-[2-[1-[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propoxy]formamido]-äthyl]pyridiniumchlorid vom Schmelzpunkt 83°C (Zers.).

15

Beispiel 9

In zu Beispiel 8B. analoger Weise erhält man unter Verwendung von Thiazol anstatt Pyridin das 3-[2-[1-[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propoxy]formamido]-äthyl]thiazoliumchlorid vom Schmelzpunkt 72°C.

Beispiel 10

25 A. Herstellung des Ausgangsmaterials

In zu Beispiel 2A.a) analoger Weise erhält man aus dem (S)-2-O-(Methoxycarbonyl)-1-O-octadecylglycerin das (R)-1-O-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-2-O-(methoxycarbonyl)-3-O-octadecylglycerin in Form eines Oels.

30

B. Herstellung des Produktes

In zu Beispiel 6B. analoger Weise erhält man aus dem (R)-1-O-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-2-O-(methoxycarbonyl)-3-O-octadecylglycerin das 1-[2-[[1-[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]oxy]äthyl]pyridinium-bromid vom Schmelzpunkt 84-85°C (Zers.).

35

Beispiel 11

In zu Beispiel 10B. analoger Weise erhält man aus dem (R)-1-O-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-2-O-(methoxycarbonyl)-3-O-(octadecylcarbonyl)glycerin das 1-[2-[[[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-(octadecylcarbonyl)oxy]propoxy]carbonyl]-oxy]äthyl]pyridinium-bromid vom Schmelzpunkt 54°C (Zers.). Das Ausgangsmaterial kann in Analogie zu Beispiel 10A. erhalten werden.

10

Beispiel 12

In zu Beispiel 10B. analoger Weise erhält man unter Verwendung von Thiazol anstatt Pyridin das 3-[2-[[[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]-oxy]äthyl]thiazolium-bromid vom Schmelzpunkt 147°C (Zers.).

15

Beispiel 1320 A. Herstellung des Ausgangsmaterials

a) In zu Beispiel 5A. analoger Weise erhält man aus dem (S)-2-O-Benzyl-1-O-octadecylglycerin das (R)-2-O-Benzyl-1-O-[(2-chloräthyl)carbonyl]-3-O-octadecylglycerin in Form eines Oels.

25

b) In zu Beispiel 1A.b) analoger Weise erhält man aus dem (R)-2-O-Benzyl-1-O-[(2-chloräthyl)carbonyl]-3-O-octadecylglycerin das (R)-1-[(2-Chloräthyl)carbonyl]-3-O-octadecylglycerin vom Schmelzpunkt 70°C.

30

c) In zu Beispiel 1A.c) analoger Weise erhält man aus dem (R)-1-[(2-Chloräthyl)carbonyl]-3-O-octadecylglycerin das (R)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbonyl]-2-O-(methylcarbonyl)-3-O-octadecylglycerin vom Schmelzpunkt 91-92°C.

35

## B. Herstellung des Produktes

In zu Beispiel 8B. analoger Weise erhält man aus dem  
(R)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-O-(methylcarbamoyl)-3-  
5 O-octadecylglycerin das 1-[2-[1-[(R)-(2-Methylcarbamoyl)-  
3-(octadecyloxy)propoxy]formamido]äthyl]pyridinium-chlorid,  
MS:M<sup>+</sup> = 550.

### Beispiel 14

## 10 A. Herstellung des Ausgangsmaterials

a) Einer Lösung von 7,75 g (10,5 mMol) (RS)-1-O-Octa-  
decyl-2-O-tosyl-3-O-tritylglycerin in 75 ml trockenem DMF  
wurden 2 g Natriumazid (30,8 mMol) zugegeben. Die Suspension  
15 wurde während 3 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss bei  
100°C gerührt. Nach Filtrierung der Feststoffe wurde das  
Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand wurde an  
Kieselgel mit Toluol-Pyridin (99:1 in Vol.) chromatogra-  
phiert. Nach Kristallisation aus n-Hexan erhielt man 4,05 g  
20 (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-azido-3-O-tritylglycerin  
(63,3% der Theorie), Schmelzpunkt 58-59°C.

b) Eine Lösung von 3,6 g (5,88 mMol) (RS)-1-O-Octadecyl-  
2-deoxy-2-azido-3-O-tritylglycerin in 20 ml trockenem Aether  
25 wurde unter Feuchtigkeitsausschluss zu einer Suspension von  
130 mg LiAlH<sub>4</sub> (3,4 mMol) in 50 ml trockenem Aether getropft.  
Nach Ende der Entwicklung von N<sub>2</sub> wurde 10 Min. bei Raum-  
temperatur gerührt. Dann wurden Eiswürfel zugegeben und  
das Reaktionsgemisch 30 Minuten gerührt. Dann wurde die  
30 Aetherphase abgetrennt. Die feste Phase wurde mit Aether  
gewaschen und die vereinigten Aetherphasen wurden ge-  
trocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der  
Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Aether-Methanol (9:1  
in Vol.) chromatographiert. Nach Kristallisation aus n-Hexan  
35 wurden 3,1 g (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-amino-3-O-trityl-  
glycerin erhalten (90,1% der Theorie), Schmelzpunkt 56-57°C.

c) Einer auf 95°C erwärmten Lösung von 4,65 g (RS)-1-

O-Octadecyl-2-deoxy-2-amino-3-O-tritylglycerin (7,94 mMol) in 100 ml Dioxan wurden 5 ml 25%-iges wässriges HCl gegeben und das Reaktionsgemisch wurde während 30 Minuten bei 95°C gehalten. Beim Abkühlen wurden 2,75 g (Ausbeute: 87,4%)  
5 (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-aminoglycerin-hydrochlorid, Schmelzpunkt 110-111°C erhalten.

d) Einer Lösung von 2,75 g (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-aminoglycerin-hydrochlorid (7,24 mMol) in 30 ml Methanol  
10 wurden 1,4 g KOH (25 mMol) in 5 ml H<sub>2</sub>O unter Rühren zuge-  
tropft. Dann wurde das Methanol abdestilliert. Zum Rückstand  
wurden 10 ml H<sub>2</sub>O und 100 ml Dichlormethan gegeben. Zum  
Gemisch wurden unter Rühren 0,89 g Methylchloroformiat  
(9,4 mMol) getropft. Nach 1 1/2 Stunden Rühren bei Raum-  
15 temperatur wurden die Phasen im Schütteltrichter getrennt.  
Die organische Phase wurde mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet  
und nach Abdestillieren des Lösungsmittels und des Ueber-  
schusses an Reagens wurde der Rückstand aus n-Hexan kristal-  
lisiert. Man erhielt 2,90 g (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-  
20 (1-methoxyformamido)glycerin (100% Ausbeute), Schmelzpunkt  
63-64°C.

e) Zu einer Lösung von 0,4 g (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-  
2-(1-methoxyformamido)glycerin (1 mMol) in 5 ml Chloro-  
25 form und 0,25 ml Pyridin wurden im Eisbad 0,2 ml 2-Chlor-  
äthylchloroformiat (1,4 mMol) in 2 ml Chloroform unter  
Feuchtigkeitsausschluss zugetropft. Das Reaktionsgemisch  
wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufar-  
beitung des Reaktionsgemisches wurde über Kieselgel mit  
30 Äther filtriert und das Produkt aus n-Hexan kristallisiert.  
Es wurden 0,475 g (RS)-1-O-[(2-Chloräthoxy)carbonyl]-2-  
deoxy-2-(1-methoxyformamido)-3-O-octadecylglycerin erhalten  
(93,5% der Theorie), Schmelzpunkt 58-59°C.

B. Herstellung des Produktes, 1-[2-[[[(RS)-2-(1-Methoxyformamido)-3-octadecyloxy]propoxy]carbonyloxy]äthyl]pyridinium-chlorid

5        0,3 g (0,59 mMol) (RS)-1-O-[(2-Chloräthoxy)carbonyl]-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)-3-O-octadecylglycerin wurden mit 5 ml trockenem Pyridin bei 80°C 24 Stunden umgesetzt. Das Produkt wurde an Kieselgel mit Chloroform-Methanol (7:3) und dann mit Chloroform-Methanol-Wasser (60:35:5) chromatographiert. Das in Methanol gelöste Produkt wurde dann  
10 einer Perkolation durch 10 ml eines Anionenaustauschers in der Cl<sup>-</sup> Form unterworfen. Man erhielt 125 mg einer beigen Verbindung (36% der Theorie), Schmelzpunkt 152-154°C.

15

Beispiel 15

A. Herstellung des Ausgangsmaterials

In zu Beispiel 14A.e) analoger Weise wurde das (RS)-  
20 1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)glycerin mit 3-Chlorpropionylchlorid in das (RS)-1-O-(3-Chlorpropionyl)-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)-3-O-octadecylglycerin vom Schmelzpunkt 65-66°C übergeführt.

25 B. Herstellung des Produktes

In zu Beispiel 14B. analoger Weise wurde das (RS)-1-O-(3-Chlorpropionyl)-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)-3-O-octadecylglycerin in das 1-[2-[[[(RS)-2-(1-methoxyformamido)-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]äthyl]pyridinium-chlorid, Schmelzpunkt 190-192°C übergeführt.  
30

Beispiel 16

35 In zu Beispiel 15 analoger Weise wurde das (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)glycerin mit 4-Chlorbutyrylchlorid in das (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)-3-O-(4-chlorbutyryl)glycerin, Schmelz-

punkt 73-74°C, und letzteres in das 1-[3-[[[(RS)-2-(1-Methoxyformamido)-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]oxy]-propyl]pyridinium-chlorid, Schmelzpunkt 200°C (Zers.) übergeführt.

5

### Beispiel 17

#### A. Herstellung des Ausgangsmaterials

10 0,75 g (1,87 mMol) (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)glycerin wurden mit 1 ml 2-Chloräthylisocyanat unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Stunden bei 100°C umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Ueber-

15 aus n-Hexan kristallisiert. Man erhielt 0,88 g (92,8% der Theorie) (RS)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)-3-O-octadecylglycerin, Schmelzpunkt 73-74°C.

#### 20 B. Herstellung des Produktes

In zu Beispiel 14B. analoger Weise wurde das (RS)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)-3-O-octadecylglycerin in das 1-[2-[1-[(RS)-2-(1-Methoxy-

25 formamido)-3-(octadecyloxy)propoxy]formamido]äthyl]pyridinium-chlorid, Schmelzpunkt 195-197°C übergeführt.

### Beispiel 18

#### 30 A. Herstellung des Ausgangsmaterials

a) In zu Beispiel 14A.a) analoger Weise wurde das (RS)-1-O-Octadecyl-3-O-tosylglycerin in das (RS)-1-O-Octadecyl-3-deoxy-3-azidoglycerin, Schmelzpunkt 42°C (n-Hexan)

35 übergeführt.

b) Eine Lösung von 5 g (RS)-1-O-Octadecyl-3-deoxy-3-azidoglycerin in 75 ml THF wurde mit 2,5 g 10%-iger Palla-



dium-Kohle unter Normaldruck und bei Raumtemperatur hydriert. Nach 3 Stunden wurde der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Produkt (RS)-1-O-Octadecyl-3-deoxy-3-aminoglycerin wurde aus Chloroform-  
5 Hexan kristallisiert. Man erhielt 4,1 g weisse Kristalle (88,2% der Theorie), Schmelzpunkt 68°C.

c) Einer Lösung von 1,72 g (5 mMol) (RS)-1-O-Octadecyl-3-deoxy-3-aminoglycerin in 20 ml Dichlormethan wurden 2 ml  
10 einer wässrigen Lösung von 0,5 g KOH zugegeben. Unter Rührung des Zweiphasensystems wurden 0,7 ml 2-Bromäthylchloroformiat (entspricht 1,035 g bzw. 5,52 mMol) zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit H<sub>2</sub>O gewaschen  
15 und getrocknet, das Lösungsmittel und der Ueberschuss an Reagens wurden abdestilliert und der Rückstand wurde aus n-Hexan kristallisiert. Man erhielt 2,1 g (84,8% der Theorie) (RS)-1-O-Octadecyl-3-deoxy-3-[1-(2-brom)äthoxyformamido]glycerin, Schmelzpunkt 72-74°C.

20

d) 0,5 g (1,01 mMol) (RS)-1-O-Octadecyl-3-deoxy-3-[1-(2-brom)äthoxyformamido]glycerin wurden mit 2 ml Methylisocyanat in Anwesenheit von 0,05 ml Diisopropyläthylamin bei 40°C (Rückfluss) während 2 Stunden umgesetzt. An-  
25 schliessend wurde der Ueberschuss an Reagens abdestilliert und der Rückstand wurde aus n-Hexan kristallisiert. Es wurden 0,49 g (87,9% der Theorie) (RS)-1-O-Octadecyl-2-O-(methylcarbamoyl)-3-deoxy-3-[1-(2-brom)äthoxyformamido]glycerin, Schmelzpunkt 91-92°C erhalten.

30

#### B. Herstellung des Produktes

Einer Lösung von 0,3 g (0,60 mMol) (RS)-1-O-Octadecyl-2-O-(methylcarbamoyl)-3-deoxy-3-[1-(2-brom)äthoxyformamido]glycerin in 1 ml Nitromethan wurden 2 ml trockenes  
35 Pyridin zugegeben. Man liess 24 Stunden bei 80°C reagieren. Die Aufarbeitung und Reinigung wurde in Analogie zu Beispiel 14B. durchgeführt, mit der Ausnahme, dass der Ionen-

austauscher in der  $\text{Br}^-$  Form vorlag. Man erhielt 0,1 g (26,1% der Theorie) 1-[2-[[[(RS)-2-[(Methylcarbamoyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propyl]carbamoyl]äthyl]pyridinium-bromid, Schmelzpunkt 195°C (Zers.).

5

Beispiel 19

Es wurden hergestellt

- 10 a) analog Beispiel 1 das 3-Methyl-1-[3-[[[(R)-[(methylcarbamoyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]propylimidazolium-chlorid in Form eines Wachses, MS: $\text{M}^+$  = 552;
- b) analog Beispiel 3 das 1-[2-[[[(S)-[(Methylcarbonyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]oxy]äthyl]pyridinium  
15 -bromid, Smp. 96°C (Zers.);
- c) analog Beispiel 6 das 1-[2-[[[3-Methoxy-2(R) -(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]oxy]äthyl]pyridinium-bromid, Smp.  
20 47°C aus Aceton (Zers.);
- d) analog Beispiel 5 und 16 das 1-[3-[[[(R)-2-(Benzyloxy)-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium-chlorid in Form eines Wachses; MS: $\text{M}^+$  = 582;
- 25 e) analog Beispiel 8 das 1-[2-[1-[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-1-[(octadecyloxy)methyl]äthoxy]formamido]-äthyl]pyridinium-chlorid, Smp. 57°C

30

Beispiel 20

Analog Beispiel 7b und Beispiel 15 wurden hergestellt

- a) das 1-[3-[[[(RS)-2-Methoxy -3-O-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium-chlorid in Form  
35 eines farblosen Wachses, MS: $\text{M}^+$  = 549;

b) das 3-[3-[[[(RS)-2-Methoxy -3-[(octadecylcarbamoyl)oxy] propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium-chlorid, Smp. 60-62°C aus Aethylacetat.

5

Beispiel 21

Analog Beispiel 11 und Beispiel 16 wurden hergestellt

- a) das 1-[3-[[[(RS)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy] -3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy] carbonyl]propyl]pyridinium-chlorid, Smp. 51°C;  
10
- b) das 1-[3-[[[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy] -3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy] carbonyl]propyl]pyridinium-chlorid,  
15 Smp. 55°C;
- c) das 1-[3-[[[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy] -3-[[[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy] carbonyl]propyl]pyridinium-chlorid, MS:M<sup>+</sup> = 593;  
20
- d) das 1-[3-[[[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy] -3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy] carbonyl]propyl]pyridinium-jodid, MS:M<sup>+</sup> = 593;
- e) das 3-[3-[[[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy] -3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy] carbonyl]propyl]thiazolium-jodid, Smp. 64°C (Zers.);  
25
- f) das 3-[3-[[[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy] -3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy] carbonyl]propyl]thiazolium-jodid,  
30 Smp. 71°C.

Beispiel 22

35 Analog obiger Beispiele wurden hergestellt

a) das 1-[4-[2-[(Methylcarbamoyl)oxy] -3-(octadecyloxy)-propoxy]butyl]pyridinium-bromid, Smp. 193°C;

b) das 1-[3-[[[(RS)-2-[(Methylcarbonyl)oxy] -3-(octadecanoyloxy)propoxy] carbonyl]propyl]pyridinium-chlorid in Form eines Wachses, MS:M<sup>+</sup> = 564.

### Beispiel 23

#### 10 A. Herstellung des Ausgangsmaterials

a) 15,35 g (RS)-1-O-Benzyl-3-O-tritylglycerin (36,15 mM) (Helv. Chim. Acta 65, 1982, 1059) wurden in 75 ml Chloroform gelöst. 10 ml Pyridin wurden zugefügt, gefolgt von  
15 10,5 g Tosylchlorid. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Chloroform abdestilliert. Der Rückstand wurde in 50 ml Pyridin aufgenommen, 10 ml H<sub>2</sub>O und dann 10 g KHCO<sub>3</sub> wurden zugegeben. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel wurde der Rückstand in Toluol aufgenommen, der feste  
20 Teil wurde abgetrennt, dann wurde die organische Phase mit H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Das Produkt kristallisiert aus der Schmelze beim Abkühlen, Ausbeute 95%, Smp. 98-100°C.

25 b) Analog Beispiel 14Aa) bis 14Ad) wurde das erhaltene (RS)-1-O-Benzyl-2-O-tosyl-3-O-tritylglycerin nacheinander in

das (RS)-1-O-Benzyl-2-deoxy-2-azido-3-O-tritylglycerin,

30 das (RS)-1-O-Benzyl-2-deoxy-2-amino-3-O-tritylglycerin, Smp. 67-69°C,

das (RS)-1-O-Benzyl-2-deoxy-2-aminoglycerin-hydrochlorid, Smp. 148-149°C, und

das (RS)-1-O-Benzyl-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)glycerin übergeführt.

- c) 0,45 g (RS)-1-O-Benzyl-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)-glycerin (1,88 mM) wurden mit 0,6 g Octadecylisocyanat versetzt und die Lösung wurde 1 Stunde auf 90°C erwärmt. Es wurde an Kieselgel mit einem Gemisch aus Toluol und Essigester (4:1) chromatographiert. Nach Kristallisieren aus n-Hexan erhielt man 0,65 g (RS)-1-O-Benzyl-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)-3-O-(octadecylcarbamoyl)glycerin, Smp. 65-67°C.
- d) 4,9 g (RS)-1-O-Benzyl-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)-3-O-(octadecylcarbamoyl)glycerin gelöst in 75 ml THF wurden in Anwesenheit von 1 g 10%iger Pd-Kohle, bei leichtem H<sub>2</sub>-Ueberdruck hydriert. Es wurden 4,05 g (RS)-2-Deoxy-2-(1-methoxyformamido)-1-O-octadecylcarbamoylglycerin erhalten, Smp. 86°C (aus n-Hexan).
- e) Zu einer Lösung von 2 g (RS)-2-Deoxy-2-(1-methoxyformamido)-1-O-octadecylcarbamoylglycerin (4,5 mM) in 20 ml Chloroform und 0,7 ml Triäthylamin wurden im Eisbad 0,75 ml 4-Chlorbuttersäurechlorid (6,68 mM) in 5 ml Chloroform unter Feuchtigkeitsausschluss getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt an Kieselgel mit Dichlormethan/Aether (1:1) filtriert. Es wurden 2,3 g (RS)-1-O-(4-Chlorbutyryl)-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)-3-O-(octadecylcarbamoyl)glycerin nach Kristallisation aus n-Hexan erhalten, Smp. 68-70°C.

#### B. Herstellung des Produktes

- Analog Beispiel 14B wurden aus 0,4 g des unter A.e) erhaltenen Chlorids 0,2 g 1-[3-[[[(RS)-2-(1-Methoxyformamido)-3-(octadecylcarbamoyloxy)propoxy]carbonyl]propyl]pyridi-

niumchlorid erhalten (44% der Theorie), Smp. 200°C (Zers.).

#### Beispiel 24

- 5        Analog Beispiel 23B. wurde das 1-[3-[[[(RS)-2-(1--Methoxyformamido) -3-(octadecylcarbamoyloxy)propoxy]carbonyl] propyl]thiazoliumchlorid erhalten, Smp. 180°C (Zers.).

10

#### Beispiel 25

##### A. Herstellung des Ausgangsmaterials

- a) Analog Beispiel 14Aa) und b) wurde das (RS)-1-O-Tosyl--  
15 3-O-benzylglycerin (Helv. Chim. Acta 65, 1982, 1059) über das (RS)-1-Deoxy-1-azido-3-O-benzylglycerin in

das (RS)-1-Deoxy-1-amino-3-O-benzylglycerin, Smp. 76-77°C übergeführt.

20

- b) 0,33 g (RS)-1-Deoxy-1-amino-3-O-benzylglycerin wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,8 g Stearoylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde in Anwesenheit einer wässrigen Lösung von KOH geführt. Das aus der organischen Phase er-  
25 haltene (RS)-1-Deoxy-1-octadecanamido-3-O-benzylglycerin wurde an Kieselgel mit Aether chromatographiert. Nach Kristallisation aus n-Hexan erhielt man 0,5 g Kristalle, Smp. 72-73°C.

- 30 c) 0,45 g (RS)-1-Deoxy-1-octadecanamido-3-O-benzylglycerin (1 mM) wurden mit 0,2 g Essigsäureanhydrid und 20 mg 4-Dimethylaminopyridin als Katalysator acetyliert. Nach Aufarbeitung, Filtration an Kieselgel mit Hexan/Aether (1:1) und Kristallisation in n-Hexan wurden 0,49 g  
35 (RS)-1-Deoxy-1-octadecanamido-2-O-acetyl-3-O-benzylglycerin erhalten, Smp. 53-55°C.

d) Analog Beispiel 23A.d) und e) wurde dieser Benzyläther über

das (RS)-1-Deoxy-1-octadecanamido-2-O-acetyl-glycerin,  
5 Smp. 66-68°C (aus n-Hexan) in

das (RS)-2-O-Acetyl-1-O-(4-chlorbutyryl)-3-deoxy  
-3-octadecanamidoglycerin übergeführt, Smp. 55-56°C.

10 B. Herstellung des Produktes

Analog Beispiel 14B wurden aus 0,3 g (RS)-2-O-Acetyl--  
1-O-(4-chlorbutyryl) -3-deoxy-3-octadecanamidoglycerin  
0,16 g 1-[3-[[[(RS)-2-Acetoxy-3-octadecanamidopropoxy] car-  
15 bonyl]propyl]pyridiniumchlorid erhalten (46% der Theorie).  
Smp. 220°C (Zers.).

Beispiel 26

20 A. Herstellung der Ausgangsverbindung

a) Einer Lösung von 0,9 g (RS)-1-Deoxy-1-amino-3-O-benzyl-  
glycerin (5 mM) in 20 ml Dichlormethan wurde eine wässrige  
KOH-Lösung zugefügt. Dem Gemisch wurde unter Rühren eine  
25 Lösung von 1,7 g Octadecylchloroformiat in 10 ml Dichlor-  
methan zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur  
wurde aufgearbeitet und die erhaltene Verbindung an Kiesel-  
gel mit n-Hexan/Aether (1:1) chromatographiert. Nach Kris-  
tallisation aus n-Hexan erhielt man 1,6 g Kristalle, Smp.  
30 58-59°C.

b) 2,2 g (RS)-1-Deoxy-1-[1-(octadecyloxy)formamido]  
-3-O-benzylglycerin wurden mit Methylchloroformiat zu  
2,15 g (RS)-1-Deoxy-1-[1-(octadecyloxy)formamido]  
35 -2-O-methoxycarbonyl-3-O-benzylglycerin acyliert, Smp.  
52-54°C (aus n-Hexan).

c) Analog Beispiel 23Ad) und e) wurden aus dem erhaltenen Benzyläther über

das (RS)-1-Deoxy-1-[1-(octadecyloxy)formamido]  
5 -2-O-methoxycarbonylglycerin, Smp. 56-57°C (aus n-Hexan),

das (RS)-1-Deoxy-1-[1-(octadecyloxy)formamido]  
-2-O-methoxycarbonyl-3-O-(4-chlorbutyryl)glycerin erhalten.

#### 10 B. Herstellung des Produktes

Analog Beispiel 14B wurden 0,4 g (RS)-1-Deoxy-1-[1--  
(octadecyloxy)formamido] -2-O-methoxycarbonyl-3-O-(4-chlor-  
butyryl)glycerin in 0,15 g 1-[3-[[[(RS)-2-[(Methoxycar-  
15 bonyl)oxy] -3-[1-(octadecyloxy)formamido] propoxy]car-  
bonyl]propyl]pyridiniumchlorid übergeführt (31,8% der Theo-  
rie), Smp. 168°C.

#### Beispiel A

20

Eine Verbindung der Formel I kann wie folgt als Wirk-  
stoff zur Herstellung von Tabletten verwendet werden:

	<u>1 Tablette enthält</u>
25 Wirkstoff	200 mg
mikrokristalline Cellulose	155 mg
Maisstärke	25 mg
Talk	25 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	<u>20 mg</u>
30	425 mg

Der Wirkstoff wird mit der Hälfte der mikrokristallinen  
Cellulose gemischt und mit einer 10-proz. Lösung von  
Hydroxypropylmethylcellulose in einem Gemisch aus Isopropa-  
35 nol und Methylenchlorid granuliert. Das Granulat wird ge-  
trocknet, gesiebt und mit dem Rest der Hilfsstoffe ge-  
mischt. Alsdann wird es auf einer Presse zu biplanen Tab-



- 31 -

letten von 12 mm Durchmesser mit Kreuzbruchrille verpresst.

Beispiel B

- 5      Eine Verbindung der Formel I kann wie folgt als Wirkstoff zur Herstellung von Kapseln verwendet werden:

	<u>1 Kapsel enthält</u>
Wirkstoff	100,0 mg
10 Maisstärke	20,0 mg
Milchzucker	95,0 mg
Talk	4,5 mg
Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	220,0 mg

15

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und gesiebt. Nach erneutem Mischen wird die erhaltene Kapselfüllmasse auf einer vollautomatischen Kapselabfüllmaschine in Gelatinesteckkapseln geeigneter Grösse abgefüllt.

20

25

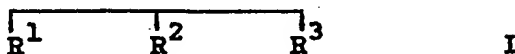
30

35

Patentansprüche

## 1. Glycerinderivate der Formel

5



- worin einer der Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  eine Gruppe U  
 der Formel  $\text{OY}^1$  oder  $\text{X}^1\text{-C(O)}\text{-(A}^1\text{)}_n\text{-Z}^1$   
 10 ein weiterer eine Gruppe V der Formel  $\text{OY}^2$  oder  
 $\text{X}^2\text{-C(O)}\text{-(A}^2\text{)}_p\text{-Z}^2$   
 und der verbleibende eine Gruppe W der Formel  
 $\text{X}^3\text{-T-(C}_{2-6}\text{-Alkylen)-}\overset{+}{\text{N}}(\text{Het})\text{Q}^-$  ist,  
 wobei eines von  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  und  $\text{X}^3$  Sauerstoff oder NH  
 15 ist und die zwei anderen Sauerstoff sind,  
 $\text{Y}^1$   $\text{C}_{10-26}$ -Alkyl oder  $\text{C}_{10-26}$ -Alkenyl,  
 $\text{Y}^2$   $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl,  
 $\text{C}_{2-5}$ -Cycloalkenyl, Phenyl, Benzyl oder 2-Tetrahydro-  
 pyranyl,  
 20  $\text{A}^1$  und  $\text{A}^2$  Sauerstoff oder NH,  
 n und p die Zahl 1 oder 0,  
 $\text{Z}^1$   $\text{C}_{9-25}$ -Alkyl oder  $\text{C}_{9-25}$ -Alkenyl,  
 $\text{Z}^2$   $\text{C}_{1-5}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-5}$ -Alkenyl, Phenyl oder, falls  
 $(\text{A}^2)_p$  nicht Sauerstoff ist, auch Wasserstoff bedeu-  
 25 tet,  
 T-Carbonyl,  $\text{C(O)O}$  oder  $\text{C(O)NH}$  oder, falls  $\text{X}^3$  Sauer-  
 stoff ist, auch Methylen bedeutet,  
 $\overset{+}{\text{N}}(\text{Het})$  ein 5- bis 7-gliedriger aromatischer heterocy-  
 clischer Rest, gegebenenfalls mit einem zusätzlichen  
 30 O-, S- oder N-Atom, gegebenenfalls mit ankondensiertem  
 Benzolring und gegebenenfalls monosubstituiert durch  
 Hydroxy,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy, 2-(Hydroxy oder  
 Amino)-Äthyl, Carbamoyl oder Ureido, und  
 $\text{Q}^-$  das Anion einer starken organischen oder anorgani-  
 35 schen Säure ist,  
 und deren Hydrate.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  $R^3$  eine Gruppe W ist.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin  $R^1$  Octadecylcarbamoxyloxy ist.
4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin  $R^2$  Methoxy oder Methoxycarbonyloxy ist.
5. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin  $R^3$  4-(1-Pyridiniumchlorid)-n-butyryloxy, 4-(1-Pyridiniumjodid)-n-butyryloxy, 4-(3-Thiazoliumchlorid)-n-butyryloxy oder 4-(3-Thiazoliumjodid)-n-butyryloxy ist.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-5, worin  $R^1$  Octadecylcarbamoxyloxy;  $R^2$  Methoxy oder insbesondere Methoxycarbonyloxy; und  $R^3$  4-(1-Pyridiniumchlorid)-n-butyryloxy, 4-(1-Pyridiniumjodid)-n-butyryloxy, 4-(3-Thiazoliumchlorid)-n-butyryloxy oder insbesondere 4-(3-Thiazoliumjodid)-n-butyryloxy ist.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-6, worin  $R^1$  Octadecylcarbamoxyloxy,  $R^2$  Methoxycarbonyloxy und  $R^3$  4-(3-Thiazoliumjodid)-n-butyryloxy ist.
8. 3-[3-[[ (R)-2-(Methoxycarbonyloxy)-3-[(octadecylcarbamoxyloxy)propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumjodid.
9. Eine Verbindung aus der Gruppe der folgenden
- 3-[3-[[ (S)-2-[(Methoxycarbonyloxy)-3-[(octadecylcarbamoxyloxy)propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumjodid,
- 1-[3-[[ (RS)-2-[(Methoxycarbonyloxy)-3-[(octadecylcarbamoxyloxy)propoxy]carbonyl]propyl]pyridiniumchlorid,
- 1-[3-[[ (RS)-2-(1-Methoxyformamido-3-(octadecylcarbamoxyloxy)propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumchlorid,

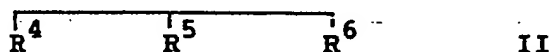
1-[3-[[[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium]jodid,

1-[3-[[[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium]chlorid und

5 3-[3-[[[(RS)-2-Methoxy-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium]chlorid.

#### 10. Glycerinderivate der Formel

10

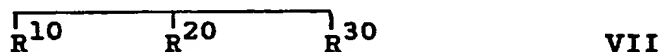


worin die Reste  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  die gleiche Bedeutung wie die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  bzw.  $\text{R}^3$  in Anspruch 1

15 haben, wobei jedoch an Stelle der Gruppe  $\text{N}(\text{Het})\text{Q}^-$  eine Abgangsgruppe vorliegt.

#### 11. Glycerinderivate der Formel

20



worin die Reste  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{20}$  und  $\text{R}^{30}$  die gleiche Bedeutung wie die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  bzw.  $\text{R}^3$  in Anspruch

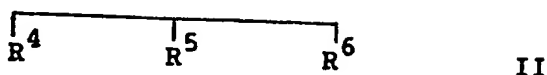
25 1 haben, wobei jedoch an Stelle einer der Gruppen U und V eine gegebenenfalls geschützte Hydroxy- oder Amino-  
gruppe oder eine Azidogruppe vorliegt.

12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-9 zur Ver-  
30 wendung als therapeutischer Wirkstoff.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1-9 zur Verwendung als Hemmer des Blutplättchenaktivierungsfaktors (PAF).

35 14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel

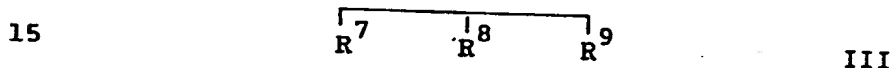


5

worin die Reste  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  die gleiche Bedeutung wie die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  bzw.  $\text{R}^3$  haben, wobei jedoch an Stelle der Gruppe  $\text{N}(\text{Het})\text{Q}^-$  eine Abgangsgruppe vorliegt,

10 mit einem Amin der Formel  $\text{N}(\text{Het})$  umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel

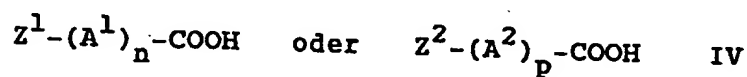


15

worin die Reste  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  und  $\text{R}^9$  die gleiche Bedeutung wie die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  bzw.  $\text{R}^3$  haben, wobei jedoch an Stelle einer der Gruppen U und V eine Hydroxy- oder eine Aminogruppe vorliegt,

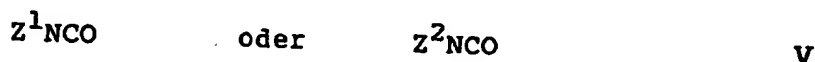
20

mit einer Säure der Formel



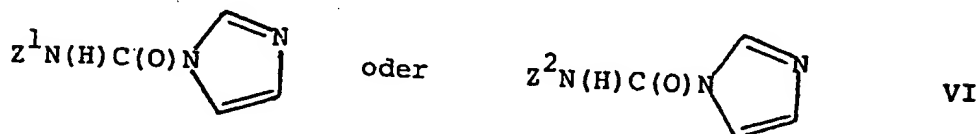
25

oder einem reaktiven Derivat davon, oder mit einem Isocyanat der Formel



30

oder einem Imidazolid der Formel



35

worin  $\text{Y}^1$ ,  $\text{Y}^2$ ,  $\text{Z}^1$ ,  $\text{Z}^2$ ,  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ , T,  $\text{N}(\text{Het})$ ,  $\text{Q}^-$ , n und p die oben angegebene Bedeutung haben.

0147768

- 36 - DS 4045/1

umsetzt.

15. Pharmazeutisches Präparat auf der Basis einer Verbindung nach Anspruch 1.

5

10

15

20

25

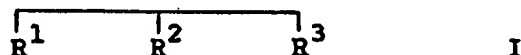
30

35

Patentansprüche für Oesterreich

## 1. Verfahren zur Herstellung von Glycerinderivaten der Formel

5



10

worin einer der Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  eine Gruppe U der Formel  $\text{OY}^1$  oder  $\text{X}^1\text{-C(O)}\text{-(A}^1\text{)}_n\text{-Z}^1$

ein weiterer eine Gruppe V der Formel  $\text{OY}^2$  oder  $\text{X}^2\text{-C(O)}\text{-(A}^2\text{)}_p\text{-Z}^2$

und der verbleibende eine Gruppe W der Formel  $\text{X}^3\text{T-(C}_{2-6}\text{-Alkylen)}\text{-}\overset{+}{\text{N}}(\text{Het})\text{Q}^-$  ist,

15

wobei eines von  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  und  $\text{X}^3$  Sauerstoff oder NH ist und die zwei anderen Sauerstoff sind,

$\text{Y}^1$   $\text{C}_{10-26}$ -Alkyl oder  $\text{C}_{10-26}$ -Alkenyl,

$\text{Y}^2$   $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl,

20

$\text{C}_{2-5}$ -Cycloalkenyl, Phenyl, Benzyl oder 2-Tetrahydropyranyl,

$\text{A}^1$  und  $\text{A}^2$  Sauerstoff oder NH,

n und p die Zahl 1 oder 0,

$\text{Z}^1$   $\text{C}_{9-25}$ -Alkyl oder  $\text{C}_{9-25}$ -Alkenyl,

$\text{Z}^2$   $\text{C}_{1-5}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-5}$ -Alkenyl, Phenyl oder, falls

25

$(\text{A}^2)_p$  nicht Sauerstoff ist, auch Wasserstoff bedeutet,

T Carbonyl,  $\text{C(O)O}$  oder  $\text{C(O)NH}$  oder, falls  $\text{X}^3$  Sauerstoff ist, auch Methylen bedeutet,

30

$\text{-}\overset{+}{\text{N}}(\text{Het})$  ein 5- bis 7-gliedriger aromatischer heterocyclischer Rest, gegebenenfalls mit einem zusätzlichen O-, S- oder N-Atom, gegebenenfalls mit ankondensiertem Benzolring und gegebenenfalls monosubstituiert durch Hydroxy,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy, 2-(Hydroxy oder Amino)-äthyl, Carbamoyl oder Ureido, und

35

$\text{Q}^-$  das Anion einer starken organischen oder anorganischen Säure ist,

und von deren Hydraten, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel

5

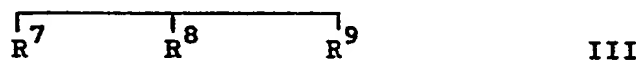


worin die Reste  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  die gleiche Bedeutung wie die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  bzw.  $\text{R}^3$  haben, wobei jedoch an Stelle der Gruppe  $\text{N}^+(\text{Het})\text{Q}^-$  eine Abgangsgruppe vorliegt,

mit einem Amin der Formel  $\text{N}(\text{Het})$  umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel

15

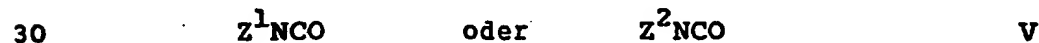


worin die Reste  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  und  $\text{R}^9$  die gleiche Bedeutung wie die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  bzw.  $\text{R}^3$  haben, wobei jedoch an Stelle einer der Gruppen U und V eine Hydroxy- oder eine Aminogruppe vorliegt,

mit einer Säure der Formel



oder einem reaktiven Derivat davon, oder mit einem Iso-cyanat der Formel



oder einem Imidazolid der Formel





worin  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ , T, N(Het),

$Q^-$ , n und p die oben angegebene Bedeutung haben,  
umsetzt.

5        2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, worin  $R^3$  eine Gruppe W ist, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

10       3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin  $R^1$  Octadecylcarbamoxyloxy ist, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

15       4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin  $R^2$  Methoxy oder insbesondere Methoxycarbonyloxy ist, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

20       5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin  $R^3$  4-(1-Pyridiniumchlorid)-n-butyryloxy, 4-(1-Pyridiniumjodid)-n-butyryloxy, 4-(3-Thiazoliumchlorid)-n-butyryloxy oder 4-(3-Thiazoliumjodid)-n-butyryloxy ist, dadurch gekennzeichnet, dass man  
25       entsprechend substituierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

30       6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-5, worin  $R^1$  Octadecylcarbamoxyloxy;  $R^2$  Methoxy oder insbesondere Methoxycarbonyloxy; und  $R^3$  4-(1-Pyridiniumchlorid)-n-butyryloxy, 4-(1-Pyridiniumjodid)-n-butyryloxy, 4-(3-Thiazoliumchlorid)-n-butyryloxy oder 4-(3-Thiazoliumjodid)-n-butyryloxy ist, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-6, worin R<sup>1</sup> Octadecylcarbamoyloxy, R<sup>2</sup> Methoxycarbonyloxy und R<sup>3</sup> 4-(3-Thiazoliumjodid)-n-butyryloxy ist, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

8. Verfahren zur Herstellung von 3-[3-[[[R]-2-(Methoxycarbonyloxy)-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumjodid, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung aus der Gruppe der folgenden

15 3-[3-[[[S]-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumjodid.

1-[3-[[[RS]-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridiniumchlorid.

1-[3-[[[RS]-2-(1-Methoxyformamido-3-(octadecylcarbamoyl-  
20 oxy)propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumchlorid.

1-[3-[[[S]-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridiniumjodid.

1-[3-[[[R]-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridiniumchlorid und

25 3-[3-[[[RS]-2-Methoxy-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumchlorid.

dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

30

35

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**